可溶性肾素前体受体在多系统疾病中的研究进展

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0503

李孟野，姜一农*

1.116000 辽宁省大连市 大连医科大学附属第一医院 老年医学科

*通信作者：姜一农，主任医师，E-mail: jiangyn64510@yahoo.com.cn

［摘要］可溶性肾素前体受体（Soluble prorenin Receptor，sPRR）是通过蛋白酶介导的全长肾素前体受体（Full-length prorenin receptor，fPRR）的切割产生，并分泌到细胞外空间。fPRR 的作用已被广泛研究，但对 sPRR 的关注较少。越来越多的证据表明，sPRR 在各种病理生理过程中具有重要的生物学功能，本文总结了 sPRR 在高血压、心力衰竭、肾损伤、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、癌症、妊娠并发症、代谢综合征及 Graves 病的药物治疗反应等方面的研究进展，得出 sPRR 可能是多种疾病的新型生物标志物，并可能对某些疾病具有潜在治疗作用。

［关键词］可溶性肾素前体受体；肾素前体受体；肾素前体；肾素；多系统疾病

Research progress of soluble prorenin receptor in multisystem diseases.

*LI Mengye, JIANG Yinong**

1.Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, China

**Corresponding author: JIANG Yinong,Chief physician;E-mail: jiangyn64510@yahoo.com.cn*

[Abstract] The Soluble prorenin receptor (sPRR) is generated by cleavage of Full-length prorenin receptor (fPRR) mediated by protease, and secreted into extracellular space. The function of fPRR has been widely studied, but less attention has been paid to sPRR. Lots of evidences show that sPRR has important biological functions in various pathophysiological processes. sPRR may be a new biomarker of multiple diseases. This paper summarizes the research progress of sPRR in hypertension, heart failure, kidney injury, obstructive sleep apnea syndrome, cancer, pregnancy complications, metabolic syndrome and drug treatment response of Graves' disease, and concludes that sPRR may be a new biomarker for many diseases, and may have potential therapeutic effects on some diseases.

[Key words] Soluble prorenin receptor；Prorenin receptor；Prorenin；Renin；Multisystem diseases

肾素前体受体（prorenin receptor，PRR）是肾素和肾素前体的特异性受体。Nguyen 等[1]于 2002 年将其确定为肾素-血管紧张素系统（RAS）的一个组成部分，PRR 广泛表达于各种组织中，包括肾脏、心脏、肝脏、胎盘等。当肾素前体与 PRR 结合时，可实现多种生理功能。首先，肾素前体与 PRR 结合后启动非蛋白水解机制活化肾素前体，在组织 RAS 调节中起作用。第二，PRR 诱导其自身的细胞内信号传导，激活触发有丝分裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）和细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal regulated kinase，ERK1/2)磷酸化，进而上调促纤维化基因的表达。此外，PRR 作为液泡质子腺苷三磷酸酶（Vacuolar proton adenosine triphosphatase，V-ATPase）的辅助蛋白发挥作用，并参与细胞内、外 pH 值的控制。最后，PRR 与 Wnt-β 连环蛋白信号通路相关，这对成人和胚胎干细胞生物学、胚胎发育、癌症等疾病至关重要。

sPRR 是通过胞内蛋白酶介导的 fPRR 的切割产生，最近 sPRR 的作用逐渐受到关注。很多研究表明，循环 sPRR 的升高与众多疾病的发展有关，并可能对某些疾病具有潜在治疗作用。本文将围绕 sPRR 在多个系统疾病中的最新研究进展进行综述。

1 sPRR 的生物学基础

sPRR 由 PRR 的胞外结构域组成，通过胞内蛋白酶介导的 fPRR 的切割产生，生成一个 28-kDa 的可溶性形式。这个过程共产生三种不同的分子形式，包括 fPRR、sPRR 和由跨膜和胞质结构域组成的 8.9kDa 的截短的 PRR。sPRR 和截短的 PRR 由 fPRR 通过弗林蛋白酶切割产生，其他可能的加工酶还包括一种去整合素和金属蛋白酶 19（metalloproteinase 19，ADAM19）和位点 1 蛋白酶(site-1-protease，S1P)。Nakagawa 等[2]人最近提出，sPRR 是通过 S1P 和弗林蛋白酶的顺序加工产生的，通过胞吐作用分泌到细胞外，sPRR 也与肾素或肾素前体结合，并在血液和尿液中也可检测到。

有研究表明在培养的集合管来源的 M1 细胞中，外源性 sPRR 刺激了肾素前体或肾素的分泌[3]，并增加了原代培养的大鼠内髓集合管（inner medullary collecting duct， IMCD）细胞中醛固酮的释放和 CYP11B2 蛋白的表达[4]。最近的报道，sPRR 可直接结合 AT1R 激活 NOX4/H_2O_2 信号通路，从而导致内皮功能障碍[5]。综上这些体外实验结果表明 sPRR 对局部 RAS 有刺激作用。然而，sPRR 能否像 fPRR 一样有效地激活肾素前体，目前尚不清楚。

除了 RAS 调节作用外，高浓度的 sPRR 还触发或调节一些独立于 RAS 的细胞内信号，从而表现出特殊的生理功能。例如，sPRR 可与 Frizzled 8（FZD8）和 LRP6 结合以激活 Wnt/β-连环蛋白信号，表明 FZD8 和 LRP6 可能是 sPRR 的潜在受体，FZD8 的抑制阻断了重组 sPRR 蛋白对集合管细胞中加压素受体

2（vasopressin receptor 2，V2R）依赖性 cAMP 形成和水通道蛋白 2（aquaporin 2，AQP2）表达或运输的刺激[6,7]。其次，sPRR 还与分化的 3T3L1 细胞中的过氧化物酶体增殖物激活受体-γ (Peroxisome proliferator activated receptor-γ， PPAR-γ)相互作用，导致胰岛素敏感性增加，从而促进葡萄糖摄取。通过注射重组 sPRR 蛋白，可以改善饮食诱导肥胖小鼠的胰岛素抵抗和高血糖[8]。培养的 IMCD3 细胞通过重组 sPRR 处理后，Apela 和 apelin mRNA 的表达显著降低[3]，这表明 sPRR 对该系统有抑制作用。最近有报道 sPRR 是 AVP 诱导 AQP2 表达的 cAMP/PKA 信号的下游靶点，apelin-13 对 AVP 诱导的 AQP2 蛋白表达的阻断作用可被外源性 sPRR 逆转[9]。这些结果支持 ELABELA（ELABELA 是远端肾单位中 apelin 受体的新型内源配体）/apelin 和 sPRR 之间的拮抗相互作用。此外，sortilin-1（SORT1）和低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor，LDLR）可能是 sPRR 的其他可能受体[10]。

2 sPRR 在多系统疾病中的研究进展

2.1 sPRR 在心血管疾病中的作用

研究表明心力衰竭患者的心脏 PRR 表达和血浆 sPRR 水平均明显上调[11-13]，这些患者的血浆 sPRR 水平与估计的肾小球滤过率（eGFR）和左室射血分数呈独立负相关，但与左室质量指数、左心房直径、左室后壁厚度、收缩末期直径、左室舒张末期直径、二尖瓣血流速度/心肌壁速度（左心室舒张早期）和血浆 B 型利钠肽呈正相关[11,13]，这些研究表明血浆 sPRR 水平与心力衰竭患者左室功能和结构重构程度相关。Gong 等[11]首先报道了与健康对照组相比，左心室射血分数降低的心力衰竭患者的左心室质量指数和 eGFR 是血浆 sPRR 水平的独立预测因子。因此，sPRR 可能是心力衰竭的潜在生物标志物。在血液透析患者中，血清高 sPRR 水平与 B 型利钠肽的增加相关，独立于其他危险因素[12]，这表明 sPRR 有可能作为血液透析患者心力衰竭的标志物。同样，踝臂指数<0.9 的血液透析患者的血清 sPRR 水平显著高于踝臂指数≥0.9 的患者，独立于其它致动脉硬化的因素[14]，这意味着血清 sPRR 可用作血液透析患者动脉粥样硬化的生物标志物。然而，一项针对 11 名严重心力衰竭患者的小型临床研究表明，血清 sPRR 持续升高与这些患者的疾病状态无关，sPRR 与脑钠尿肽之间呈低相关性[15]，这些不同的结果可能与心力衰竭的严重程度有关。综上，sPRR 可能是心力衰竭和动脉硬化的一个有前途的评估指标，但仍需进一步开展广泛的研究，以明确 sPRR 在心源性心脏病中的意义。

最近一些报道证明了 sPRR 在高血压发病机制中的相关性。虽然原发性高血压患者血清 sPRR 水平与血压正常者相比没有显著差异，但在多种高血压模型中，不仅 fPRR 的数量增加，而且肾脏中 sPRR 的生成也增加。接受 S1P 抑制剂和 PRR 切割位点突变治疗的小鼠在接受 AngII 输注后表现出较低的血压，AngII 诱导的血管收缩被显著抑制，而乙酰胆碱诱发的血管舒张增强，这些改变可被重组组氨酸标记的 sPRR（histidine-tagged recombinant sPRR，sPRR-His）的输注得到逆转。这些小鼠血浆和肾脏等组织中内源性 sPRR 水平显著降低，而 fPRR 水平升高，这与 AngII 输注小鼠的血压呈负相关[16-18]。综上这些结果表明 sPRR 而非 fPRR 对于输注 AngII 的小鼠血压升高是必不可少的，sPRR 可能在调节血压中起直接作用。

Gatineau 等[19,20]报告称，脂肪组织特异性 PRR 缺失的小鼠比野生型小鼠表现出更高的血压，并伴随着血浆 sPRR 浓度的增加。补充外源性 sPRR-His 会提高饮食诱导肥胖小鼠的血压。在高脂喂养期间，氯沙坦可阻止脂肪 PRR 缺陷雌性小鼠的血压升高，但在注射 sPRR 的雄性小鼠中则没有，这表明肥胖小鼠中 sPRR 引起血压的升高存在性别差异。sPRR 诱导的 RAS 激活可能导致雌性肥胖小鼠血压升高，因为 sPRR 输注升高了雌性小鼠的血浆肾素水平以及肾脏和肝脏 AGT 表达。但最近一项研究提出氯沙坦可以逆转 sPRR-His 的肥胖雄性小鼠的血压升高[5]。这种结果差异的原因尚不清楚。综上这些结果表明抑制 sPRR 在治疗肥胖相关高血压方面具有治疗潜力。

2.2 sPRR 在肾脏疾病中的作用

众多证据表明，肾脏 PRR 表达在患有肾脏疾病的小鼠中显著上调，并导致肾损伤。在白蛋白超载诱导的肾病模型中，肾脏 fPRR 和 sPRR 表达以及尿液 sPRR 排泄显著增加[21]，表明 sPRR 参与了该肾病模型。Hamada 等[22]入选 374 例慢性肾脏病患者，平均 Scr 为 1.9±1.6 mg/dL，他们证明了 sPRR 水平与血清肌酐、尿素氮、尿酸、尿蛋白/尿肌酐水平呈正相关，但与肾素前体水平无关。sPRR 的基线水平与 Scr 的年变化呈正相关，而与 eGFR 的年变化呈负相关，他们的试验表明 sPRR 可能参与肾损伤并影响 CKD 的进展。Xie 等[23]最新的研究表明 sPRR 通过激活 Akt/β-连环蛋白/Snail 信号通路促进体外肾近端小管上皮细胞的纤维化反应，可能成为肾纤维化的潜在治疗靶点。综上血浆 sPRR 可能是肾损伤的一种有用生物标志物，抑制 sPRR 的产生可能是治疗肾脏疾病的一种预期的方法。

2.3 sPRR 在尿崩症中的作用

肝 X 受体是已知的尿浓缩能力的调节因子，Lu 等[6]研究发现在老鼠和人类中，缺水持续增加尿中 sPRR 的排泄，明确了 sPRR 的抗利尿作用及其与肝 X 受体的潜在相互作用。Lu 等人还发现 sPRR 可以与 FZD8 相互作用，激活 Wnt/β-catenin 信号传导和 CAMP/PKA 通路，从而刺激原代培养的大鼠髓集合管细胞中 AQP2 的表达，增强尿液浓缩能力，从而预测 sPRR 的抗利尿作用。抑制 FZD8 可引起大鼠多尿、多饮和高渗尿，给予 sPRR-His 可减轻

V2R 拮抗剂诱导的小鼠尿崩症症状。给予小鼠注射肝 X 受体激动剂会导致多尿，并抑制肾脏 AQP2 的表达，同时减少肾脏 PRR 的表达和尿中 sPRR 的排泄，sPRR-His 的处理逆转了肝 X 受体激动剂的大部分作用。在培养的集合管细胞中，肝 X 受体激动剂抑制 PRR 蛋白表达、sPRR 释放和 PRR 转录活性。总体而言，sPRR 通过依赖 FZD8 刺激 AQP2 表达而发挥抗利尿作用，抑制这一途径有助于肝 X 受体激动剂诱导的尿崩症的发病。然而，静脉注射外源性 sPRR-His 并不影响锂治疗相关的肾性尿崩症表型[24]。这些差异的原因尚不清楚，应该与肾性尿崩症涉及的不同机制有关。综上这些研究表明 sPRR 的抗利尿作用，并可能成为尿崩症的潜在疗法。

2.4 sPRR 在代谢综合征方面的作用

循环 sPRR 已被证明在患有代谢性疾病如二型糖尿病或糖尿病并发症的患者中升高[25]。Wang 等[8]首次报道，在喂食高脂饮食 9 个月的小鼠中，给予 2 周的 sPRR-His 减弱了饮食诱导小鼠的肥胖，并显著改善了高血糖、胰岛素抵抗、脂肪变性，而没有血浆容量增加或其他毒性。在基础条件下和胰岛素治疗期间，sPRR-His 通过激活 AKT/Glut4 通路，增强葡萄糖摄取，并作为胰岛素增敏剂发挥作用。噻唑烷二酮类，包括罗格列酮，已广泛用于 2 型糖尿病患者的血糖控制，但由于体重增加和体液潴留的不良反应，其应用受到限制。因此，sPRR-His 可能代表了一种潜在的新型胰岛素增敏剂，它可以诱导体重减轻，也不会扩大血浆容量。综上，现有代谢综合征的治疗大多针对代谢综合征的单一成分，或者受严重副作用限制，而 sPRR-His 能够管理代谢综合征的多种成分，包括肥胖、糖尿病、脂肪变性、胰岛素抵抗和肾脏疾病。因此，从治疗来看 sPRR 具有治疗代谢综合征的潜力。

2.5 sPRR 在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中的作用

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（Obstructive Sleep Apnea Syndrome，OSAS）在男性中的发病率较高，并且与肥胖和代谢综合征高度相关。有报道称，缺氧可显著增加人类胎盘滋养层细胞的 sPRR 水平[26]。OSAS 的特点是间歇性缺氧，导致多个器官的氧化应激增强以及交感神经系统增强，多项研究证实 OSAS 患者血浆 sPRR 浓度与对照组相比显著升高，但在经鼻持续气道正压治疗或减肥手术后显著降低[27]。血浆 sPRR 水平与 OSAS 的严重程度平行升高，sPRR 与呼吸暂停低通气指数、觉醒指数和氧饱和度指数之间显著正相关[28-30]。然而，血浆 sPRR 与 OSAS 患者的高血压、血浆肾素活性或醛固酮水平无关[28]。此外，患有 OSAS 和糖尿病肾病的女性患者的血浆 sPRR 浓度较高，表明糖尿病肾病对女性 OSAS 患者的血浆 sPRR 水平有更显著的影响[28]。这种性别差异的原因尚不清楚，可能与性激素有关。综上，这些研究显示 sPRR 可能是反映 OSAS 严重程度的一个有用指标。

2.6 sPRR 在妊娠并发症中的作用

最近的研究指出组织 PRR 与控制细胞发育和分化的 Wnt 信号有关，在干细胞生物学和胚胎发育中起重要作用。既往有研究表明分娩时血浆 sPRR 浓度升高会显著增加先兆子痫的发病率[31]， Mikami 等[32]研究显示妊娠高血压或胎儿生长受限患者的母体血清 sPRR 水平显著升高。此外在妊娠高血压重度高血压与普通妊娠高血压相比，母体 sPRR 水平明显更高,且 sPRR 水平不受蛋白尿严重程度的影响。这些数据表明，母体血清 sPRR 和胎盘 PRR 可能参与了妊娠高血压的发病过程。另外几项小型队列研究表明，患有妊娠糖尿病的女性血浆 sPRR 水平显著高于健康妊娠，并且与妊娠糖尿病呈正相关[25,33]，这些数据表明 sPRR 在糖尿病妊娠中同样存在病理生理学相关性，因此 sPRR 可能是妊娠并发症的预测因子。

2.7 sPRR 在癌症中的作用

越来越多的证据表明 PRR 对许多癌症具有治疗潜力，PRR 作为 Wnt/β-连环蛋白信号的上游成分和激活剂，促进各种癌症的发展[34-37]。与健康样本相比，胰腺导管腺癌、前列腺癌或乳腺癌患者的血浆 sPRR 浓度显著升高[38-40]，然而与对照组相比，原发性上皮性卵巢癌和结直肠癌的进展与 sPRR 无关[41,42]。这种变化的原因尚不清楚，它可能与癌症的不同发病机制和受试者的状况有关。因此，sPRR 的指示作用因不同种类的癌症而异。

Endo 等[43]研究自噬抑制可增加培养的癌细胞内 sPRR 水平及其分泌。自噬抑制可减少细胞内囊泡中 sPRR 蛋白的降解，并通过胞吐增加 sPRR 蛋白的积累和分泌。综上这项研究提出了一种可能性，即 sPRR 是癌细胞自噬抑制状态的新生物标记物，可能是抗癌治疗的新靶点。然而，还需要更多的大规模试验来确定血浆 sPRR 在各种癌症中是否具有预测、预后和诊断价值。

2.8 sPRR 在 Graves 病药物治疗反应方面的作用

一些研究表明，除了对心脏和血管系统的直接作用外，RAS 还参与了甲状腺激素对心血管的作用，提示甲状腺激素引起的代谢增强可能控制 PRR 和 sPRR 的产生。最近的一项研究证实了 PRR 与丙酮酸脱氢酶复合体之间的直接分子结合，表明 PRR 可能与氧化应激一起参与了葡萄糖的有氧代谢，PRR 的表达可能反映了包括甲状腺过氧化物酶在内的氧化磷酸化酶的活性[44]。Mizuguchi 等[45]测定了 54 例未经治疗的 Graves 病患者和 47 例对照者的血清 sPRR 水平，在 Graves 病患者中研究了抗甲状腺药物治疗对这些水平的影响。Graves 病患者的血清 sPRR 水平显著高于对照组，治疗 Graves 病后血清 sPRR 水平显著降低，高血清 sPRR 水平与抗甲状腺药物治疗的耐药性相关。

体重指数低的 Graves 病患者 sPRR 水平高于体重指数高的患者。此外，在 Graves 病患者中，血清甘油三酯水平与 sPRR 水平呈负相关。综上这些研究表明血清 sPRR 浓度可作为预测这些患者抗甲状腺药物治疗效果的有用指标，甲状腺功能亢进导致的低营养状态与 sPRR 表达增加之间存在关联，sPRR 对 Graves 病药物治疗反应具有预测作用。

3 小结

总之，这些报告表明，在各种病理生理条件下，患者和动物的血浆 sPRR 浓度升高，且相比之下，在健康受试者、糖尿病、高血压、原发性醛固酮增多症患者中，血浆 sPRR 浓度与肾素、肾素前体或醛固酮浓度之间并没有显著相关性，因此 sPRR 可能具有其独特的生理作用，sPRR 可能是某些疾病的新型生物标志物和预测因子，并在某些疾病中具有潜在治疗作用，所以仍需要更多的实验研究来进一步阐明 sPRR 的生理功能，以期在未来相关疾病临床治疗中带来新的希望。

作者贡献：李孟野提出论文选题方向，进行论文的构思与设计、文献检索及整理，并撰写论文并进行反复修订；姜一农负责论文的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

本文文献检索策略：以“可溶性肾素前体受体、肾素前体受体、多系统疾病、高血压、肾脏病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、尿崩症、糖尿病、妊娠、癌症、甲亢”为中文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网等中文数据库；以“soluble prorenin receptor，prorenin receptor，multisystem diseases，hypertension，heart failure，kidney disease，obstructive sleep apnea syndrome，diabetes insipidus ，diabetes，pregnancy ，cancer ，Graves' disease”为英文关键词检索 PubMed、Web of Science、SCI-hub；检索时间为建库至 2022 年 3 月。纳入与本文主题密切相关的临床研究、综述、meta 分析等文献；排除数据信息少、重复发表、无法获得全文或质量差的文献。

参考文献

[1] Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin[J]. J Clin Invest, 2002, 109(11): 1417-27. DOI: 10.1172/JCI14276.

[2] Nakagawa T, Suzuki-Nakagawa C, Watanabe A, et al. Site-1 protease is required for the generation of soluble (pro)renin receptor[J]. J Biochem, 2017, 161(4): 369-379.DOI: 10.1093/jb/mvw080.

[3] Xu C, Wang F, Chen Y, et al. ELABELA antagonizes intrarenal renin-angiotensin system to lower blood pressure and protects against renal injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 318(5): F1122-F1135. DOI: 10.1152/ajprenal.00606.2019.

[4] Xu C, Fang H, Zhou L, et al. High potassium promotes mutual interaction between (pro)renin receptor and the local renin-angiotensin-aldosterone system in rat inner medullary collecting duct cells[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2016, 311(4): C686-c695. DOI: 10.1152/ajpcell.00128.2016.

[5] Fu Z, Wang F, Liu X, et al. Soluble (pro)renin receptor induces endothelial dysfunction and hypertension in mice with diet-induced obesity via activation of angiotensin II type 1 receptor[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(6): 793-810. DOI: 10.1042/CS20201047.

[6] Lu X, Wang F, Xu C, et al. Soluble (pro)renin receptor via β-catenin enhances urine concentration capability as a target of liver X receptor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(13): E1898-906. DOI: 10.1073/pnas.1602397113.

[7] Wang F, Xu C, Luo R, et al. Site-1 protease-derived soluble (pro)renin receptor targets vasopressin receptor 2 to enhance urine concentrating capability[J]. JCI Insight, 2019, 4(7):e124174.DOI: 10.1172/jci.insight.124174.

[8] Wang F, Luo R, Zou C J, et al. Soluble (pro)renin receptor treats metabolic syndrome in mice with diet-induced obesity via interaction with PPARγ[J]. JCI Insight, 2020, 5(7):e128061.DOI: 10.1172/jci.insight.128061.

[9] Chen Y, Xu C, Hu J, et al. Diuretic Action of Apelin-13 Mediated by Inhibiting cAMP/PKA/sPRR Pathway[J]. Front Physiol, 2021, 12: 642274. DOI: 10.3389/fphys.2021.642274.

[10] Lu X, Meima M E, Nelson J K, et al. Identification of the (Pro)renin Receptor as a Novel Regulator of Low-Density Lipoprotein Metabolism[J]. Circ Res, 2016, 118(2): 222-9. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306799.

[11] Gong L, Zhang S, Li L, et al. Elevated plasma soluble (pro)renin receptor levels are associated with left ventricular remodeling and renal function in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction[J]. Peptides, 2019, 111: 152-157. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.04.010.

[12] Amari Y, Morimoto S, Iida T, et al. Association between serum soluble (pro)renin receptor level and worsening of cardiac function in hemodialysis patients: A prospective observational study[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0233312. DOI: 10.1371/journal.pone.0233312.

[13] Obradovic D, Loncar G, Radenovic S, et al. Soluble (pro)renin receptor in elderly chronic heart failure patients[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2020, 25(10): 1839-1853. DOI: 10.2741/4880.

[14] Amari Y, Morimoto S, Nakajima F, et al. Serum Soluble (Pro)Renin Receptor Levels in Maintenance Hemodialysis Patients[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158068. DOI: 10.1371/journal.pone.0158068.

[15] Ikeda Y, Tsutsui K, Yamada Y, et al. Relationship between Soluble (pro)Renin Receptor and Renin Activity in Patients with Severe Heart

Failure[J]. J Clin Med, 2020, 9(12):4110.DOI: 10.3390/jcm9124110.
[16] Feng Y, Peng K, Luo R, et al. Site-1 Protease-Derived Soluble (Pro)Renin Receptor Contributes to Angiotensin II-Induced Hypertension in Mice[J]. Hypertension, 2021, 77(2): 405-416. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15100.
[17] Ramkumar N, Stuart D, Peterson C S, et al. Loss of Soluble (Pro)renin Receptor Attenuates Angiotensin-II Induced Hypertension and Renal Injury[J]. Circ Res, 2021, 129(1): 50-62. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317532.
[18] Wang F, Chen Y, Zou C J, et al. Mutagenesis of the Cleavage Site of Pro Renin Receptor Abrogates Angiotensin II-Induced Hypertension in Mice[J]. Hypertension, 2021, 78(1): 115-127. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16770.
[19] Gatineau E, Cohn D M, Poglitsch M, et al. Losartan prevents the elevation of blood pressure in adipose-PRR deficient female mice while elevated circulating sPRR activates the renin-angiotensin system[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 316(3): H506-H515. DOI: 10.1152/ajpheart.00473.2018.
[20] Gatineau E, Gong M C, Yiannikouris F. Soluble Prorenin Receptor Increases Blood Pressure in High Fat-Fed Male Mice[J]. Hypertension, 2019, 74(4): 1014-1020. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12906.
[21] Fang H, Deng M, Zhang L, et al. Role of (pro)renin receptor in albumin overload-induced nephropathy in rats[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(6): F1759-F1768. DOI: 10.1152/ajprenal.00071.2018.
[22] Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y, et al. Serum level of soluble (pro)renin receptor is modulated in chronic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(6): 848-56. DOI: 10.1007/s10157-013-0803-y.
[23] Xie S, Su J, Lu A, et al. Soluble (pro)renin receptor promotes the fibrotic response in renal proximal tubule epithelial cells in vitro via the Akt/β-catenin/Snail signaling pathway[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(5): F941-F953. DOI: 10.1152/ajprenal.00197.2020.
[24] Yang K T, Wang F, Lu X, et al. The soluble (Pro) renin receptor does not influence lithium-induced diabetes insipidus but does provoke beiging of white adipose tissue in mice[J]. Physiol Rep, 2017, 5(21):e13410.DOI:10.14814/phy2.13410.
[25] Sugulle M, Heidecke H, Maschke U, et al. Soluble (pro)renin receptor in preeclampsia and diabetic pregnancies[J]. J Am Soc Hypertens, 2017, 11(10): 644-652. DOI: 10.14814/phy2.13410.
[26] Suda C, Yatabe J, Yatabe M, et al. Soluble (pro)renin receptor increased by hypoxia maintains oxidative metabolism in trophoblasts[J]. J Mol Endocrinol, 2020, 64(3): 145-154. DOI: 10.1530/JME-19-0050.
[27] Takahashi K, Ohba K, Tajima K, et al. Soluble (Pro)renin Receptor and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Oxidative Stress in Brain?[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6):1313.DOI: 10.3390/ijms18061313.
[28] Nishijima T, Tajima K, Yamashiro Y, et al. Elevated Plasma Levels of Soluble (Pro)Renin Receptor in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Parallel with the Disease Severity[J]. Tohoku J Exp Med, 2016, 238(4): 325-38. DOI: 10.1620/tjem.238.325.
[29] Nishijima T, Ohba K, Baba S, et al. Decrease of Plasma Soluble (Pro)renin Receptor by Bariatric Surgery in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Morbid Obesity[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2018, 16(4): 174-182. DOI: 10.1089/met.2017.0153.
[30] Wu J P, Chen A M, Luo X Y, et al. [Correlation between(Pro) renin receptor levels and gender and disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome][J]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2019, 33(7): 619-624. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.07.011.
[31] Watanabe N, Bokuda K, Fujiwara T, et al. Soluble (pro)renin receptor and blood pressure during pregnancy: a prospective cohort study[J]. Hypertension, 2012, 60(5): 1250-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197418.
[32] Mikami Y, Takai Y, Narita T, et al. Associations between the levels of soluble (pro)renin receptor in maternal and umbilical cord blood and hypertensive disorder of pregnancy[J]. Placenta, 2017, 57: 129-136. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.06.342.
[33] Bonakdaran S, Azami G, Tara F, et al. Soluble (Pro) Renin Receptor is a Predictor of Gestational Diabetes Mellitus[J]. Curr Diabetes Rev, 2017, 13(6): 555-559. DOI: 10.2174/1573399812666160919100253.
[34] Ohba K, Endo M, Sato S, et al. (Pro)renin receptor/ATP6AP2 is required for autophagy and regulates proliferation in lung adenocarcinoma cells[J]. Genes Cells, 2020, 25(12): 782-795. DOI: 10.1111/gtc.12812.
[35] Wang J, Shibayama Y, Zhang A, et al. (Pro)renin receptor promotes colorectal cancer through the Wnt/beta-catenin signalling pathway despite constitutive pathway component mutations[J]. Br J Cancer, 2019, 120(2): 229-237. DOI: 10.1038/s41416-018-0350-0.
[36] Rahman A, Matsuyama M, Ebihara A, et al. Antiproliferative Effects of Monoclonal Antibodies against (Pro)Renin Receptor in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(9): 1844-1855. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0228.
[37] Zhao K, Wang M, Wu A. ATP6AP2 is Overexpressed in Breast Cancer and Promotes Breast Cancer Progression[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 10449-10459. DOI: 10.2147/CMAR.S270024.
[38] Shibayama Y, Fujimori T, Nguyen G, et al. (Pro)renin receptor is crucial for Wnt/β-catenin-dependent genesis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8854. DOI: 10.1038/srep08854.

[39] Mohammad A H, Assadian S, Couture F, et al. V-ATPase-associated prorenin receptor is upregulated in prostate cancer after PTEN loss[J]. Oncotarget, 2019, 10(48): 4923-4936. DOI: 10.18632/oncotarget.27075.

[40] Mohammad A H, Kim S H, Bertos N, et al. Elevated V-ATPase Activity Following PTEN Loss Is Required for Enhanced Oncogenic Signaling in Breast Cancer[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(10): 1477-1490. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0088.

[41] Kreienbring K, Franz A, Richter R, et al. Predictive and Prognostic Value of sPRR in Patients with Primary Epithelial Ovarian Cancer[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2016, 2016: 6845213. DOI: 10.1155/2016/6845213.

[42] Beitia M, Solano-Iturri J D, Errarte P, et al. (Pro)renin Receptor Expression Increases throughout the Colorectal Adenoma-Adenocarcinoma Sequence and It Is Associated with Worse Colorectal Cancer Prognosis[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(6).881. DOI: 10.1111/gtc.12776.

[43] Endo M, Ohba K, Sato S, et al. Increased soluble (pro)renin receptor protein by autophagy inhibition in cultured cancer cells[J]. Genes Cells, 2020, 25(7): 483-497. DOI: 10.1111/gtc.12776.

[44] Kanda A, Noda K, Ishida S. ATP6AP2/(pro)renin receptor contributes to glucose metabolism via stabilizing the pyruvate dehydrogenase E1 β subunit[J]. J Biol Chem, 2015, 290(15): 9690-700. DOI: 10.1074/jbc.M114.626713.

[45] Mizuguchi Y, Morimoto S, Kimura S, et al. Prediction of response to medical therapy by serum soluble (pro)renin receptor levels in Graves' disease[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195464. DOI: 10.1371/journal.pone.0195464.

第一作者：李孟野　硕士　主治医师　研究方向：高血压病 手机：18098875899 邮箱：lmy_623@163.com 通讯地址：辽宁省大连市开发区龙滨路 5 号 大连医科大学附属第一医院金普院区　邮编：116000

通讯作者：姜一农 博士　主任医师　研究方向：从事高血压和动脉粥样硬化性疾病 手机：13332297168 邮箱：jiangyn64510@yahoo.com.cn　通讯地址：辽宁省大连市联合路 193 号 大连医科大学附属第一医院联合路院区 邮编：116000